

ARTICULO ORIGINAL

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GRANMA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS CELIA SÁNCHEZ MANDULEY.
MANZANILLO. GRANMA**

**Valoración de las buenas prácticas clínicas en el desarrollo
de los ensayos clínicos, marzo 2015 a marzo 2018**

**Assessment of good clinical practice in the development of clinical
trials, March 2015 to March 2018**

**Msc. At. Integ. Mujer Guillermo Salgado Selema, ^I Lic. Enf. Ana María Santana
Paneque, ^{II}, Lic. Enf. Salustina Sánchez Sola, ^{II} Lic. Enf. Saida Periche Cuadrado, ^{III}
Lic. Noelvis Ríos Gutiérrez. ^{II}**

^I Universidad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Manzanillo. Granma, Cuba.

^{II} Hospital Celia Sánchez Manduley. Manzanillo. Granma, Cuba.

^{III} Hogar de anciano Padre Acebedo. Manzanillo. Granma, Cuba.

RESUMEN

Las guías de buenas prácticas clínicas definen una serie de pautas a través de las cuales se pueden diseñar, implementar, finalizar, analizar e informar, además de asegurar la confidencialidad. Su cumplimiento asegura públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de las personas que participan de acuerdo con los principios de Helsinki, así como la credibilidad de los datos obtenidos. Se realizó un estudio descriptivo

retrospectivo de la documentación generada durante la conducción de los ensayos clínicos que se encontraban en ejecución en el período comprendido marzo 2015 a marzo 2018, Hospital Celia Sánchez Manduley, con el objetivo de valorar el cumplimiento de las normas de las buenas prácticas clínicas en el desarrollo y ejecución de los ensayos clínicos. La certificación o acreditación, de controles de calidad establecida o asistencia externa u otra validación del laboratorio, representó el 5,8 % de incumplimiento de la documentación requerida. La documentación que se requiere para el desarrollo de los ensayos clínicos demostró que se cumple en el 88.4 % y pobre participación de los miembros del comité de ética en los talleres capacitación sobre las buenas prácticas clínicas. Aseguramos el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas en un 100 % en el año 2018. Concluimos que se cumplió el rol de la buena práctica clínica, ayuda a asegurar la protección de los participantes en la investigación y la calidad e integridad de los datos que se obtuvieron.

Palabras claves: guía de práctica clínica, ensayos clínicos

ABSTRACT

The guides to good clinical practices define a series of guidelines through which they can be designed, implemented, finalized, analysed and reported, as well as ensuring confidentiality. Its compliance publicly ensures the protection of the rights, safety and welfare of the people who participate in accordance with the Helsinki principles, as well as the credibility of the data obtained. A retrospective descriptive study of the documentation generated during the conduction of the clinical trials that were in execution in the period from March 2015 to March 2018, Hospital Celia Sánchez Manduley, with the objective of assessing the compliance with the standards of good clinical practices in the development and execution of clinical trials. The certification or accreditation, of established quality controls or external assistance or other validation of the laboratory, represented 5.8 % of non-compliance with the required documentation. The documentation required for the development of clinical trials showed that 88.4 % and poor participation of the members of the ethics committee in the workshops were trained in good clinical practices. We ensure compliance with good clinical practices by 100 % in 2018. We conclude that the role of good clinical practice was fulfilled, helps to ensure the protection of research participants and the quality and integrity of the data that is collected. They got.

Key words: practice guideline, clinical trial

INTRODUCCIÓN

Valorar la eficacia y seguridad de nuevos fármacos o tratamientos, mediante un protocolo de investigación estrictamente controlado, sistemático, que sigue en un todo, las pautas del método científico en seres humanos voluntarios, es el objetivo fundamental de los ensayos clínicos. Estos hechos ponen en evidencia la necesidad de contar con normas nacionales e internacionales para investigación clínica farmacológica.

En la actualidad mediante la Conferencia Internacional de Armonización, la Comunidad Europea, los EEUU y Japón, han producido guías que unifican criterios sobre diferentes temas relativos a medicamentos, surgieron las guías de buenas prácticas clínicas, que definen una serie de pautas a través de las cuales los estudios clínicos puedan ser diseñados, implementados finalizados, auditados, analizados e informados para asegurar su confidencialidad. ¹

Las buenas prácticas clínicas (BPC) son un conjunto de medidas sistemáticas con una norma internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, realización registro y redacción de informes de ensayos que implican la participación de seres humanos. ²⁻⁵ Su cumplimiento asegura públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de las personas que participan de acuerdo con los principios de Helsinki ⁶ así como la credibilidad de los datos obtenidos.

En Cuba se editaron por vez primera en 1992 al unísono con otros países del primer mundo. Las Normas de BPC se comienzan a aplicar conjuntamente con el surgimiento de la Autoridad Reguladora de Medicamento Cubana, el Centro Estatal para el Control de los Medicamentos (CECMED). ^{7,8}

Para contribuir a la protección de los sujetos que participan en un ensayo clínico las BPC exige que: el protocolo del ensayo debe estar aprobado por un Comité Independiente a los intereses del promotor y del investigador, o sea, que debe estar aprobado por un Comité de Ética de la Investigación o un Comité Ético Independiente.

Los sujetos participantes deben otorgar su consentimiento informado en forma libre y sin coacción, una vez que sean informados adecuadamente de los objetivos, diseño y riesgos de la investigación. ^{9,10}

Se deben registrar y comunicar todos los acontecimientos adversos ocurridos durante un ensayo clínico y los eventos adversos graves e inesperados deben ser comunicados antes de 24 horas a las agencias sanitarias; además del cumplimiento de los principios que rigen en la guía para el desarrollo de un ensayo clínico.

Otro de los elementos que contiene esta guía son las responsabilidades tanto del investigador como del promotor del ensayo clínico, los cuales aparecen de manera detallada, de forma tal que cada una de estas partes conozca cuáles son sus funciones durante el desarrollo de un ensayo clínico.

Es necesario que la sociedad disponga medicamentos eficaces y seguros y para asegurar esto las agencias reguladoras del mundo han aumentado las exigencias que debe cumplir un nuevo fármaco para que se autorice su comercialización. Por tanto, es necesario que durante todo el proceso de investigación-desarrollo (P-ID) de un fármaco se aseguren el cumplimiento de las normas de buena práctica de laboratorio (BPL), de manufactura (BPM) y clínicas (BPC). ^{11,12}

RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE REQUIEREN PREVIO AL INICIO DEL ENSAYO:

- ✓ Manual del investigador
- ✓ Protocolo con cuaderno de recogida de datos firmado por el investigador clínico y el promotor
- ✓ Información al paciente por escrito (consentimiento informado y cronograma del ensayo)
- ✓ Documento que hace explícita la compensación a los pacientes incluidos en el ensayo clínico
- ✓ Convenio entre las partes involucradas
 - ✓ Investigador clínico / Institución y promotor
 - ✓ Investigador clínico / Institución clínica y CENCEC
- ✓ Aprobación por el Comité de Ética para la investigación clínica
- ✓ Composición del Comité de Ética para la investigación clínica
- ✓ Autorización de Inicio del ensayo por la agencia reguladora
- ✓ Currículum vitae de los investigadores
- ✓ Intervalos de valores normales médicos, de laboratorio y otros procedimientos recogidos en el protocolo.

- ✓ Certificación o acreditación o controles de calidad establecidos o asistencia externa de calidad u otra validación del laboratorio u otro procedimiento
- ✓ Registro de visitas previo y al inicio del ensayo clínico
- ✓ Informe del monitor previo al ensayo
- ✓ Informe del monitor al inicio del ensayo
- ✓ Informe de la actividad o taller de inicio del ensayo.

DOCUMENTACIÓN REQUERIDA DURANTE LA EJECUCIÓN DEL ENSAYO

- ✓ Actualización del Manual del investigador
- ✓ Actualización del protocolo
- ✓ Aprobación de la modificación por el Comité de Ética (P)/ (CRD)/ (CI).
- ✓ Actualización de la composición del Comité de Ética
- ✓ Autorización de la modificación por la agencia reguladora (P)/ (CRD)/ (CI).
- ✓ Currículum vitae de nuevos investigadores de laboratorio y otros procedimientos recogidos en el protocolo.
- ✓ Actualización de certificación, acreditación, controles de calidad establecidos, asistencia.
- ✓ Actualización de los intervalos de valores normales de laboratorio u otra validación del laboratorio o procedimiento.
- ✓ Registro de muestras biológicas obtenidas de pacientes en ensayo clínico.
- ✓ Informes del monitor
- ✓ Registro de visitas del monitor durante el ensayo
- ✓ Registro de auditorías durante el ensayo.
- ✓ Registro de visitas de seguimiento del Comité de Ética durante el ensayo
- ✓ Informe de las visitas de seguimiento del Comité de Ética al ensayo.
- ✓ Consentimientos informados firmados
- ✓ Historias clínicas de los pacientes incluidos
- ✓ Cuadernos de recogida de datos (completos, fechados y firmados)
- ✓ Instructivo para el llenado y las correcciones en los CRD y otros documentos de ensayo clínico
- ✓ Registro de firmas e iniciales de las personas autorizadas para realizar correcciones
- ✓ Informes de la agencia reguladora
- ✓ Reporte expedito de eventos adversos graves (serios) e inesperados
- ✓ Documento de identificación de los médicos en el Registro Médico
- ✓ Registro de pacientes evaluados (captados) para incluir en el ensayo

- ✓ Registro de pacientes incluidos
- ✓ Registro de pacientes que interrumpen tratamiento luego de incluidos.
- ✓ Comunicaciones entre los investigadores clínicos, el promotor u otros participantes en el ensayo

Con el objetivo de valorar el cumplimiento de las normas de las buenas prácticas clínicas en el desarrollo y ejecución de los ensayos clínicos en el hospital Celia Sánchez Manduley, en el período comprendido marzo 2015 a marzo 2018 se realizó el presente estudio.

DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de la documentación generada durante la conducción de los ensayos clínicos que se encontraban en ejecución en el período comprendido marzo 2015 a marzo 2018, Hospital Celia Sánchez Manduley se analizó la estructura y composición de las carpetas del investigador, las historias clínicas, los CRD de los pacientes incluidos, las carpetas de los investigadores de farmacia, laboratorio clínico, y se compararon con los PNO establecidos por el CIM, las visitas de monitoreo. Modificamos convenientemente las escalas de evaluación de cualitativas a cuantitativas (la cualitativa es SI, NO, CP, la cuantitativa es SI: 1, NO: 0, CP: 0,5 se verificó todos los documentos que avalaban la correcta conservación y seguridad de los medicamentos en estudio.

Se diseñaron las correspondientes hojas de cálculos usando el programa Excel de Microsoft Office, para cada uno de los indicadores de evaluación. Toda información se procesó mediante el cálculo porcentual y tabulación manual.

RESULTADOS

El gráfico 1 muestra el cumplimiento de la documentación requerida antes de iniciar el ensayo hospital Celia Sánchez Manduley, entre marzo de 2015 y marzo de 2018.

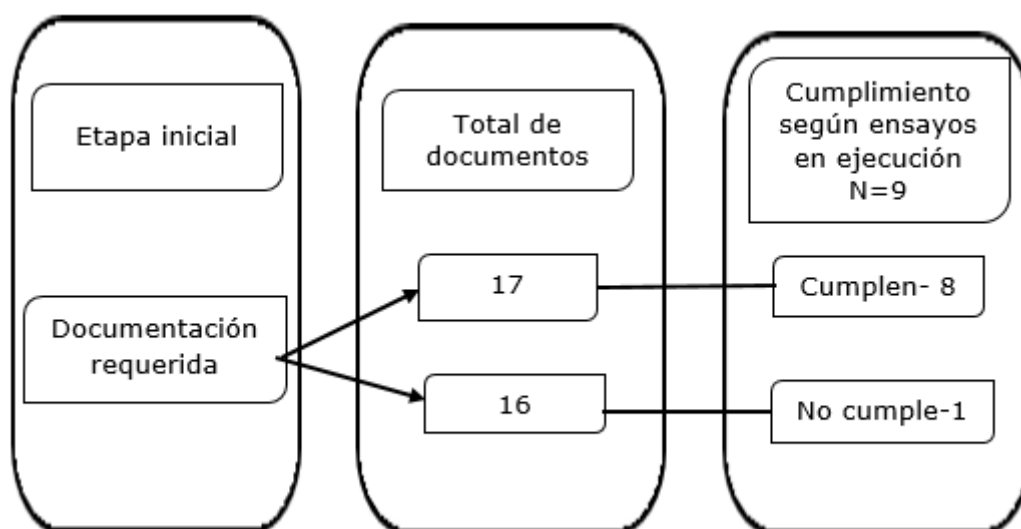


Gráfico 1. Cumplimiento de la documentación requerida antes de iniciar el ensayo hospital Celia Sánchez Manduley, en el período comprendido marzo 2015 a marzo 2018.

El gráfico 2 muestra la documentación requerida durante la ejecución del ensayo Hospital Celia Sánchez Manduley, desde marzo 2015 hasta marzo 2018.

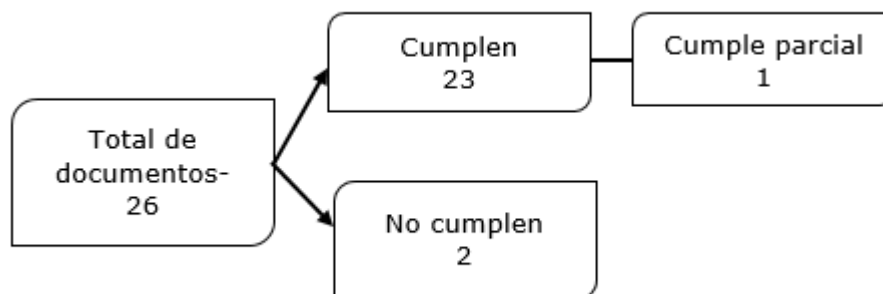


Gráfico 2. Documentación requerida durante la ejecución del ensayo Hospital Celia Sánchez Manduley, en el período comprendido marzo 2015 a marzo 2018.

La participación de investigadores y coordinadores en talleres de buenas prácticas clínicas realizados en el Hospital Celia Sánchez Manduley de Manzanillo entre marzo de 2015 y marzo de 2018 se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Participación de investigadores y coordinadores en talleres de BPC realizados. Hospital Celia Sánchez Manduley, en el período comprendido marzo 2015 a marzo 2018.

AÑO	2015		2016		2017		2018	
	P	TP	P	TP	P	T	P	TP
Participación del CIC	2	2	2	2	2	2	2	2
Participación de investigadores	5	3	5	2	2	1	2	2
Participación de miembros del CEIC	9	1	7	1	7	3	9	5
Participación de los coinvestigadores	18	10	25	15	30	25	35	35
Participación de coordinadores provincial	1	1	1	1	1	1	1	1
Total	35	17	40	21	42	32	49	45
%		48.5		52		76.1		91.8

P- Programados, TP- Total de participantes

Por otra parte, los ensayos clínicos en ejecución, así como el cumplimiento de las BPC se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Ensayos clínicos en ejecución. Cumplimiento de las Buenas Práctica Clínicas. Hospital Celia Sánchez Manduley, en el período comprendido marzo 2015 a marzo 2018.

Ensayos clínicos en ejecución	Cumplimiento por años de las BPC											
	2015			2016			2017			2018		
	si	no	C/P	si	no	C/P	Si	no	C/P	si	no	C/P
Ranido		0				0,5	1			1		
UNFIT		N/I		1			1			1		
Predictor. Fase III		0				0,5			0,5	1		
EGF. Fase IV		N/I		1			1			1		
Esófago. Fase IV		N/I		1			1			1		
RITUXIN	1			1			1			1		
COURAGE		N/I		N/I				0		1		
NASVAC	1			1			1			1		
HELEN		N/I		1			1			1		
TOTAL	2	2		6		2	7	1	1	9		
%	50	50		75		25	77.7	11.1	11.1	100		

DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta que en la institución mencionada antes, en los 9 ensayos que se encuentran en ejecución solo un acápite que hace referencia a: certificación o acreditación, controles de calidad establecidos o asistencia externa de calidad u otra validación del laboratorio u otro procedimiento, representa el 5,8 % de incumplimiento de la documentación requerida por tanto adoptamos como medida: documentar la competencia o facilidad para realizar las pruebas requeridas y respaldar la fiabilidad de los resultados en aras de solucionar este señalamiento. A tal documento se hace referencia en el inicio de los ensayos clínicos.¹³

Es de vital importancia la existencia de los controles de calidad a los laboratorios de los sitios clínicos, con ello se demuestra tanto la fiabilidad de los datos obtenidos como el dar un seguimiento adecuado al paciente al evaluar y monitorar todas las opciones de tratamiento que pueda recibir y de esta información depende en gran medida un correcto seguimiento.

En este estudio demostramos que se cumple con los principios éticos básicos de autonomía (consentimiento informado), beneficencia (relación riesgo beneficio del producto a estudiar) y de justicia.¹⁴

El inicio de un ensayo es siempre de gran impacto tanto para la institución, como para las personas que han de participar en el mismo, requiere de una gran preparación tales como: formación de los equipos de investigación, información detallada de este personal que forma parte del ensayo, la realización del taller de inicio y las visitas correspondientes al sitio clínico que acrediten que está listo para su inicio. Se cumple el rol de la buena práctica clínica: ayuda a asegurar la protección de los participantes en la investigación y la calidad e integridad de los datos que se obtienen coincidiendo así con lo planteado en las bibliografías consultadas.

En la documentación que se requiere para el desarrollo de los ensayos clínicos demostró que se cumple en el 88.4 %. En el año 2015 se realizó una auditoría nacional por el CEDMED/CENCEC, al ensayo RANIDO en la cual se detectaron algunas inconformidades en el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas. Las principales dificultades que se detectaron estaban relacionadas con los informes del comité de ética, además de los

procedimientos normalizados que no se cumplían adecuadamente en los diferentes departamentos, no había una correcta trazabilidad de la información, no siempre se llevaba un control de la información completa, que permitiera la correcta evaluación de los pacientes incluidos.

CUMPLIMOS CON LOS PRINCIPIOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

1. EC realizados de acuerdo a los principios éticos de la Declaración de Helsinki.
2. Un EC debe ser iniciado y continuado sólo si los beneficios justifican los riesgos.
3. Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos son las consideraciones más importantes.
4. La información clínica y no clínica de producto debe ser adecuada para respaldar el EC.
5. Los EC deben ser descritos a través protocolos claros y detallados.
6. El Protocolo debe recibir una revisión previa por parte de los CREI y los CEI.
7. El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas debe ser siempre responsabilidad de un médico debidamente calificado.¹⁵

Por otra parte se reflejó la pobre participación de los miembros del comité de ética en los talleres que se programan para la capacitación sobre las buenas prácticas clínicas, si se tiene en cuenta que las enmiendas y revisiones son revisadas por el CEIC y que éste ha dado su opinión favorable/aprobación es de vital importancia que se logre una mejor participación del mismo. Pero si cabe señalar que gracias a esta capacitación se lograron mejores resultados en otras inspecciones, lo que permitió alcanzar la condición de cumplimiento de las buenas prácticas clínicas en el año 2017 y hasta la fecha.

Si se tiene en cuenta que conocer las responsabilidades y funciones que tiene en el equipo multidisciplinario del ensayo clínico constituyen deberes para todos sus miembros tales como:

- ✓ tener conocimientos documentados de BPC.
- ✓ conocer los procedimientos normalizados de trabajo de ensayos clínicos del promotor.
- ✓ mantener al equipo de trabajo informado de todo lo relacionado con los procedimientos aplicados al paciente y la respuesta del mismo.
- ✓ mantener actualizada la documentación que le corresponde del ensayo.

✓ actualizar los conocimientos de BPC con estudio individual, cursos, talleres etc. Aseguramos el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas en un 100 % en el año 2018, tal y como observamos se ha transitado por un período en el cual los resultados demuestran un desarrollo cualicuantitativo. Corroboramos lo planteado en las bibliografías: es necesario que la sociedad disponga medicamentos eficaces y seguros por tanto es necesario que durante todo el proceso de Investigación-Desarrollo de un fármaco se aseguren el cumplimiento de las Normas de Buena Práctica de Laboratorio (BPL), de Manufactura (BPM) y Clínicas (BPC).^{16,17}

CONCLUSIONES

Se ha transitado por un período en el cual los resultados muestran un avance cuantitativo en el desarrollo y ejecución de los ensayos clínicos asegurando el cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínicas (BPC). Las capacitaciones lograron mejores resultados en las inspecciones, se cumple el rol de la buena práctica clínica: ayuda a asegurar la protección de los participantes en la investigación y la calidad e integridad de los datos que se obtienen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuba. Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba [Internet]. La Habana: CENMED; 2000 [citado 16 Feb 2018]. Disponible en:

https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir_BPC.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D16.

2. Cuba. Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos. Regulación sobre los requerimientos para Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las partes. La Habana: CECMED; 2000.

3. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000. [citado 16 Feb 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos->

[para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/](#).

4. Comités Éticos de investigación. No 39. 2001
5. Acosta Sariego JR. Bioética desde una perspectiva cubana. La Habana: Centro Félix Varela; 1997.
6. Guía ICH tripartita y armonizada para la buena práctica clínica. El Medicamento. Barcelona: Biomedical Systems; 1997.
7. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; 1993.
8. CECMED. Resumen de las características del producto [Internet]. 2014. [citado 12 Ene 2018]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/rcp-biologicos>.
9. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Resolución MINSAP 165/2000 [Internet]. 2000 [citado 12 Ene 2018]. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res_MINSAP-165-00.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D16
10. Oficina Nacional de Estadísticas e Información. Anuario Estadístico de Cuba 2013. La Habana; ONE; 2014.
11. Consejo Internacional de Enfermería. Código Deontológico del CIE para la profesión de enfermería. Ginebra; CIE; 2006.
12. Colectivo de autores. Glosario de Bioética. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2009.
13. Gálvez González AM. La categoría equidad en salud. En Acosta Sariego JR. Bioética desde una perspectiva cubana. 3ª ed. La Habana: Publicaciones Acuario; 2007. p. 307-14.

-
14. Martínez Calvo S. El valor de la salud. En: Acosta Sariego JR. Bioética para la sustentabilidad. La Habana: Publicaciones Acuario; 2002. p. 554-62.
15. Suárez Jiménez JM. Desafíos para alcanzar universalidad con equidad en salud en América Latina en el siglo XXI. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2010[citado 14 Ene 2018]; 36(3): 248-54. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662010000300009.
16. León Correa FJ. Fundamentos y principios de bioética social. En: León Correa FJ. Temas de Bioética social. Santiago de Chile: Fundación Interuniversitaria Ciencia y Vida; 2011. p. 33-8.
17. Ministerio de Salud pública. Consideraciones acerca de las tendencias generales de los ensayos clínicos en el mundo y su diagnostico en nuestro medio. Habana 29 marzo de 1999. MINSAP.

Recibido: 15 de julio de 2018.

Aprobado: 30 de agosto de 2018.

Guillermo Salgado Selema. Universidad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Manzanillo. Granma, Cuba. Email: guillesalgado@infomed.sld.cu.